

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pultadev 20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg tadalafil.

Hulpstof met bekend effect

Iedere filmomhulde tablet bevat 240 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Lichtbruin gekleurde, amandelvormige filmomhulde tabletten aan één zijde gemerkt met “20” (ongeveer 12 mm lang en 8 mm breed).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

Behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH), geclassificeerd als WHO functionele klasse II en III, om de inspanningstolerantie te verbeteren (zie rubriek 5.1).

Werkzaamheid is aangetoond bij idiopathische PAH (IPAH) en bij PAH gerelateerd aan collagene vaatziekte.

Pediatrische patiënten

Behandeling van pediatrische patiënten met een leeftijd van 2 jaar en ouder met pulmonale arteriële hypertensie (PAH), geclassificeerd als WHO functionele klasse II en III.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient alleen gestart en gecontroleerd te worden door een arts met ervaring in de behandeling van PAH.

Dosering

Volwassenen

De aanbevolen dosering is 40 mg (twee filmomhulde tabletten van 20 mg) eenmaal per dag in te nemen.

Pediatrische patiënten (2 jaar tot 17 jaar)

De aanbevolen eenmaal daagse doseringen gebaseerd op leeftijd en gewichtsklassen bij pediatrische patiënten worden hieronder weergegeven.

Leeftijd en/of gewicht van de pediatrische patiënt	Aanbevolen dagelijkse dosering en doseringsschema
Leeftijd $\geq$ 2 jaar Lichaamsgewicht $\geq$ 40 kg Lichaamsgewicht $<$ 40 kg	40 mg (twee tabletten van 20 mg) eenmaal per dag 20 mg (één tablet van 20 mg)* eenmaal per dag

* Voor pediatrische patiënten die 20 mg nodig hebben en niet in staat zijn om tabletten door te slikken, is er een orale suspensie beschikbaar van andere farmaceutische bedrijven.

Er zijn geen gegevens beschikbaar uit klinische onderzoeken over de farmacokinetiek of werkzaamheid bij patiënten $<$ 2 jaar. De meest geschikte dosis Pultadev bij kinderen met een leeftijd van 6 maanden tot $<$ 2 jaar is niet vastgesteld. Daarom wordt Pultadev niet aanbevolen in deze leeftijdsgroep.

Vertraagde dosis, vergeten dosis, of braken

Als de toediening van Pultadev vertraagd is, maar nog wel op dezelfde dag plaatsvindt, dan dient de dosis te worden ingenomen zonder aanpassingen in de daaropvolgende doseringsschema's. Patiënten dienen geen extra dosis in te nemen als een dosis is vergeten.

Patiënten moeten geen extra dosis innemen na braken.

Speciale patiëntengroepen

Oudere patiënten

Bij oudere patiënten zijn dosisaanpassingen niet noodzakelijk.

Verminderde nierfunctie

Volwassenen en pediatrische patiënten (2 tot 17 jaar, met een gewicht van ten minste 40 kg)

Bij patiënten met een licht tot matig verminderde nierfunctie wordt een startdosering van 20 mg eenmaal per dag aanbevolen. De dosering kan worden verhoogd tot 40 mg eenmaal per dag, gebaseerd op de individuele werkzaamheid en verdraagbaarheid. Bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie wordt gebruik van tadalafil niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten (2 tot 17 jaar, met een gewicht van minder dan 40 kg)

Bij patiënten $<$ 40 kg en met licht tot matig verminderde nierfunctie wordt een startdosering van 10 mg eenmaal per dag aanbevolen. De dosering kan worden verhoogd tot 20 mg eenmaal per dag, gebaseerd op individuele werkzaamheid en verdraagbaarheid. Het gebruik van tadalafil wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Voor pediatrische patiënten die een startdosering van 10 mg nodig hebben, zijn geschikte producten van andere farmaceutische bedrijven beschikbaar.

Verminderde leverfunctie

Volwassenen en pediatrische patiënten (2 tot 17 jaar, met een gewicht van ten minste 40 kg)

Vanwege een beperkte klinische ervaring bij patiënten met lichte tot matige levercirrose (Child-Pugh klasse A en B), kan een startdosering van 20 mg eenmaal per dag worden overwogen.

Pediatrische patiënten (2 tot 17 jaar, met een gewicht van minder dan 40 kg)

Bij patiënten $<$ 40 kg en met licht tot matig verminderde leverfunctie kan een startdosering van 10 mg eenmaal per dag worden overwogen.

Voor deze patiënten zijn geschikte producten van andere farmaceutische bedrijven beschikbaar.

Als tadalafil wordt voorgeschreven, dient door de voorschrijvende arts een zorgvuldige individuele beoordeling van voordelen en risico's te worden gedaan bij patiënten van alle leeftijden. Patiënten met

ernstige levercirrose (Child-Pugh klasse C) zijn niet onderzocht en daarom wordt toediening van tadalafil niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten (< 2 jaar)

De dosering en werkzaamheid van Pultadev is bij kinderen met een leeftijd van < 2 jaar niet vastgesteld. De huidige beschikbare gegevens staan beschreven in rubriek 4.8 en 5.1.

Wijze van toediening

Pultadev is voor oraal gebruik.

De filmomhulde tabletten moeten in hun geheel met water worden doorgeslikt om beschadiging van de filmlaag te voorkomen (de filmlaag wordt aangebracht om de oppervlakte-eigenschappen te verbeteren en de tabletten doorslikbaar te maken).

De tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Acuut myocardinfarct gedurende de afgelopen 90 dagen.

Ernstige hypotensie (<90/50 mmHg).

In klinische onderzoeken heeft tadalafil laten zien dat het de hypotensieve effecten van nitraten versterkt. Men denkt dat dit het resultaat is van een gecombineerd effect van nitraten en tadalafil op het stikstofoxide/cGMP mechanisme. Daarom is het gebruik van tadalafil gecontra-indiceerd bij patiënten die organische nitraten gebruiken, ongeacht welke vorm (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van fosfodiësterase type 5 (PDE5)-remmers, waaronder tadalafil, met guanylaatcyclasestimulatoren, zoals riociguat, is gecontra-indiceerd omdat het mogelijk kan leiden tot symptomatische hypotensie (zie rubriek 4.5).

Patiënten met visusverlies in één oog als gevolg van een niet-arteriële anterieur ischemisch oogzenuwlijden (non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy, NAION), ongeacht of dit voorval gerelateerd was aan eerdere blootstelling aan een PDE5-remmer of niet (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Cardiovasculair aandoeningen

De volgende groepen patiënten met cardiovasculaire aandoeningen waren niet in de PAH klinische onderzoeken opgenomen:

- patiënten met klinisch significante aorta- en mitralisklepaandoening,
- patiënten met pericard constrictie,
- patiënten met restrictieve of congestieve cardiomyopathie,
- patiënten met significante linkerventrikel disfunctie,
- patiënten met levensbedreigende aritmieën,
- patiënten met symptomatische kransslagader aandoeningen,
- patiënten met ongecontroleerde hypertensie.

Omdat er geen klinische gegevens zijn over de veiligheid van tadalafil bij deze patiënten, wordt gebruik van tadalafil niet aanbevolen.

Pulmonale vaatverwijders kunnen de cardiovasculaire status van patiënten met pulmonale veno-occlusieve aandoening (PVO) significant verslechteren. Omdat er geen klinische gegevens zijn over de toediening van tadalafil aan patiënten met veno-occlusieve aandoening, wordt toediening van tadalafil aan zulke patiënten niet aanbevolen. Mochten er zich tekenen van pulmonaal oedeem

voordoen als tadalafil is toegediend, dient de mogelijkheid van geassocieerde PVOD worden overwogen.

Tadalafil heeft systemische vaatverwijdende eigenschappen die voorbijgaande dalingen van de bloeddruk tot gevolg kunnen hebben. Artsen dienen zorgvuldig te overwegen of hun patiënten met bepaalde onderliggende aandoeningen zoals ernstige linkerventrikel outflow-obstructie, vochtdepletie, autonome hypotensie of patiënten met hypotensie in ruste, negatieve effecten zouden kunnen ondervinden door dergelijke vaatverwijdende effecten.

Bij patiënten die alfa-1-blokkers gebruiken, kan gelijktijdige toediening van tadalafil bij sommige patiënten leiden tot symptomatische hypotensie (zie rubriek 4.5). De combinatie van tadalafil en doxazosine wordt niet aanbevolen.

Visus

Visusstoornissen, waaronder centrale sereuze chorioretinopathie (CSCR), en gevallen van NAION zijn gemeld in relatie met de inname van tadalafil en andere PDE5-remmers. De meeste gevallen van CSCR verdwenen spontaan na het stoppen met tadalafil. Met betrekking tot NAION suggereren analyses van observationele gegevens een verhoogd risico op acute NAION bij mannen met erectiestoornissen na blootstelling aan tadalafil of andere PDE5-remmers. Omdat dit relevant kan zijn voor alle patiënten die aan tadalafil zijn blootgesteld, dient de patiënt te worden geadviseerd om in geval van een plotselinge visusstoornis, verminderde gezichtsscherpte en/of visuele vervorming, het gebruik van Pultadev te staken en onmiddellijk een arts te raadplegen (zie rubriek 4.3). Patiënten met bekende erfelijke degeneratieve aandoeningen aan de retina, waaronder retinitis pigmentosa, waren niet opgenomen in de klinische onderzoeken en gebruik bij deze patiënten wordt niet aanbevolen.

Plotseling optredend verminderd gehoor of gehoorverlies

Er zijn gevallen van plotseling gehoorverlies gemeld na het gebruik van tadalafil. Hoewel er in een aantal gevallen andere risicofactoren aanwezig waren (zoals leeftijd, diabetes, hypertensie, eerder voorgekomen gehoorverlies en geassocieerde bindweefselaandoeningen) moet patiënten worden geadviseerd onmiddellijk medisch advies te zoeken in geval van plotseling optredend verminderd gehoor of gehoorverlies.

Nier- en leverfunctiestoornis

Vanwege een toegenomen blootstelling aan tadalafil (AUC), beperkte klinische ervaring en gebrek aan mogelijkheden om de klaring door dialyse te beïnvloeden, wordt tadalafil niet aanbevolen bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie.

Patiënten met ernstige levercirrose (Child-Pugh klasse C) zijn niet onderzocht en daarom wordt toediening van tadalafil niet aanbevolen.

Priapisme en anatomische deformatie van de penis

Priapisme is gerapporteerd bij met PDE5-remmers behandelde mannen. Patiënten die een erectie hebben die langer dan 4 uur of meer duurt, dienen te worden geïnstrueerd om onmiddellijk medische assistentie te vragen. Indien priapisme niet onmiddellijk wordt behandeld, kan dit leiden tot beschadiging van het weefsel van de penis en een permanent verlies van de potentie.

Tadalafil dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met anatomische deformatie van de penis (zoals angulatie, fibrose van de corpora cavernosa of de ziekte van Peyronie), of bij patiënten met aandoeningen die kunnen predisponeren tot het optreden van priapisme (zoals sikkelcelanemie, multipel myeloom of leukemie).

Gebruik met CYP3A4-inductoren of -remmers

Voor patiënten die chronisch krachtige CYP3A4-inductoren gebruiken, zoals rifampicine, wordt gebruik van tadalafil niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Voor patiënten die gelijktijdig krachtige CYP3A4-remmers gebruiken, zoals ketoconazol of ritonavir, wordt gebruik van tadalafil niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Behandeling van erectiestoornissen

De veiligheid en werkzaamheid van tadalafil in combinatie met andere PDE5-remmers of andere behandelingswijze van erectiestoornissen zijn niet onderzocht. Patiënten dienen geïnformeerd te worden dat zij Pultadev niet samen met deze geneesmiddelen moeten gebruiken.

Prostacycline en zijn analogen

De werkzaamheid en veiligheid van tadalafil, toegediend samen met prostacycline of zijn analogen is niet onderzocht in gecontroleerde klinische onderzoeken. Daarom wordt voorzichtigheid aanbevolen in geval van gelijktijdige toediening.

Bosentan

De werkzaamheid van tadalafil bij patiënten die reeds bosentan therapie hebben is niet overtuigend aangetoond (zie rubriek 4.5 en 5.1).

Lactose

Pultadev bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op tadalafil

Cytochroom P450-remmers

Azol-antischimmelmiddelen (bijvoorbeeld ketoconazol)

Ketoconazol (dagelijks 200 mg) verhoogde de blootstelling (AUC) van tadalafil (10 mg) enkelvoudige dosis met een factor 2 en de C_{max} met 15% vergeleken met de AUC en C_{max} waarden voor tadalafil alleen. Ketoconazol (dagelijks 400 mg) verhoogde de blootstelling (AUC) van tadalafil (20 mg) enkelvoudige dosis met een factor 4 en de C_{max} met 22%.

Protease-remmers (bijvoorbeeld ritonavir)

Ritonavir (200 mg, tweemaal daags), dat een remmer is van CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 en CYP2D6, verhoogde de blootstelling (AUC) van tadalafil (20 mg) enkelvoudige dosis met een factor 2 zonder een verandering van de C_{max} . Ritonavir (500 mg of 600 mg, tweemaal daags) verhoogde de blootstelling (AUC) van tadalafil (20 mg) enkelvoudige dosis met 32% en verlaagde de C_{max} met 30%.

Cytochroom P450-inductoren

Endotheline-1-receptor-antagonisten (bijvoorbeeld bosentan)

Bosentan (125 mg, tweemaal daags), een substraat van CYP2C9 en CYP3A4 en een matige inductor van CYP3A4, CYP2C9 en mogelijk CYP2C19, verminderde de systemische blootstelling van tadalafil (40 mg, eenmaal daags) met 42% en $C_{\max}$ met 27% na gelijktijdige toediening van meervoudige doses. De werkzaamheid van tadalafil bij patiënten die reeds bosentan therapie hebben is niet overtuigend aangetoond (zie rubriek 4.4 en 5.1). Tadalafil beïnvloedde de blootstelling (AUC en $C_{\max}$) van bosentan of zijn metabolieten niet.

De veiligheid en werkzaamheid van combinaties van tadalafil en andere endotheline-1-receptorantagonisten zijn niet onderzocht.

Antimycobacteriële middelen (bijvoorbeeld rifampicine)

Een CYP3A4 inductor, rifampicine (600 mg dagelijks), verlaagde de AUC van tadalafil met 88% en de $C_{\max}$ met 46%, ten opzichte van de AUC- en $C_{\max}$ -waarden van tadalafil toediening alleen (10 mg).

Invloeden van tadalafil op andere geneesmiddelen

Nitraten

In klinische onderzoeken heeft tadalafil (5, 10 en 20 mg) laten zien dat het de hypotensieve effecten van nitraten versterkt. Deze interactie duurde meer dan 24 uur en was niet langer waarneembaar wanneer er 48 uur was verlopen na de laatste dosis tadalafil. Daarom is het gebruik van tadalafil gecontra-indiceerd bij patiënten die organische nitraten gebruiken, ongeacht welke vorm (zie rubriek 4.3).

Antihypertensiva (waaronder calciumantagonisten)

Het gelijktijdig toedienen van doxazosine (dagelijks 4 en 8 mg) en tadalafil (5 mg dagelijkse dosering en 20 mg als een enkele dosis) verhoogde op significante wijze het bloeddrukverlagende effect van deze alfablokker.

Dit effect duurde zeker 12 uur en kan symptomatisch zijn, waarbij ook syncope op kan treden. Daarom wordt deze combinatie niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

In interactiestudies die zijn uitgevoerd met een beperkt aantal gezonde vrijwilligers zijn deze effecten met alfuzosine of tamsulosine niet gerapporteerd.

In klinisch-farmacologische onderzoeken is onderzocht of tadalafil (10 en 20 mg) de mogelijk hypotensieve effecten van antihypertensiva versterkt. De belangrijkste groepen van antihypertensiva zijn onderzocht ofwel als monotherapie ofwel als onderdeel van combinatietherapie. Bij patiënten die meerdere antihypertensieve middelen namen en bij wie de hypertensie niet goed onder controle was, werden grotere verlagingen in de bloeddruk waargenomen vergeleken bij patiënten, bij wie de bloeddruk goed onder controle was. Bij hen was de verlaging minimaal en vergelijkbaar aan die bij gezonde individuen. Bij patiënten die tegelijkertijd antihypertensiva krijgen, kan 20 mg tadalafil een verlaging van de bloeddruk veroorzaken, welke (met uitzondering van doxazosine – zie hierboven), in het algemeen, mild is en waarvan het onwaarschijnlijk is dat deze klinisch relevant is.

Riociguat

Preklinische onderzoeken toonden een additief systemisch bloeddrukverlagende effect aan als PDE5-remmers werden gecombineerd met riociguat. In klinische onderzoeken bleek riociguat het bloeddrukverlagende effect van PDE5-remmers te vergroten. Bij de onderzochte populatie was er geen bewijs van een gunstig klinisch effect van de combinatie. Gelijktijdig gebruik van riociguat met PDE5-remmers, waaronder tadalafil, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

CYP1A2-substraten (bijvoorbeeld theophylline)

Er werd geen farmacokinetische interactie waargenomen wanneer 10 mg tadalafil in combinatie met theophylline (een niet-selectieve fosfodiësterase remmer) werd toegediend. Het enige farmacodynamische effect was een lichte (3,5 slagen per minuut) verhoging van de hartslag.

CYP2C9-substraten (bijvoorbeeld R-warfarine)

Tadalafil (10 mg en 20 mg) had geen klinisch significant effect op de blootstelling (AUC) aan S-warfarine of R-warfarine (CYP2C9-substraat) noch beïnvloedde tadalafil de door warfarine geïnduceerde veranderingen in protrombinetijd.

Acetylsalicylzuur

Tadalafil (10 mg en 20 mg) potentieert de verlenging van de bloedingstijd veroorzaakt door acetylsalicylzuur niet.

P-glycoproteïne-substraten (bijvoorbeeld digoxine)

Tadalafil (40 mg eenmaal daags) had geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van digoxine.

Orale contraceptiva

Tadalafil (40 mg eenmaal daags) verhoogde bij steady-state de blootstelling (AUC) van ethinylestradiol met 26% en de $C_{\max}$ met 70% vergeleken met een oraal contraceptivum toegediend met placebo. Er was geen statistisch significant effect van tadalafil op levonorgestrel, hetgeen suggereert dat het effect van ethinylestradiol te danken is aan remming van de sulfonering in de darm door tadalafil. De klinische relevantie van deze bevinding is niet zeker.

Terbutaline

Een vergelijkbare toename in AUC en $C_{\max}$ als bij ethinylestradiol wordt gezien, kan worden verwacht bij orale toediening van terbutaline, waarschijnlijk vanwege de remming van de sulfonering in de darm door tadalafil. De klinische relevantie van deze bevinding is niet zeker.

Alcohol

Alcoholconcentraties werden niet door gelijktijdige toediening met tadalafil (10 of 20 mg) beïnvloed. Bovendien werden na gelijktijdige toediening met alcohol geen veranderingen in de concentraties van tadalafil gezien.

Tadalafil (20 mg) versterkte de gemiddelde bloeddrukverlaging die veroorzaakt wordt door alcohol (0,7 g/kg of ongeveer 180 ml van 40% alcohol [wodka] bij een man van 80 kg) niet, maar bij sommige personen werden duizeligheid na opstaan en orthostatische hypotensie waargenomen. Het effect van alcohol op het cognitief functioneren werd niet vergroot door tadalafil (10 mg).

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Op basis van populatiefarmacokinetische analyse zijn de schattingen van de schijnbare klaring (Cl/F) en het effect van bosentan op Cl/F bij pediatrische patiënten vergelijkbaar met die bij volwassen patiënten met PAH. Er is geen dosisaanpassing nodig voor tadalafil voor gebruik met bosentan.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van tadalafil door zwangere vrouwen. Experimentele onderzoeken bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3). Als voorzorgsmaatregel geniet het de voorkeur het gebruik van tadalafil te vermijden gedurende de zwangerschap.

Borstvoeding

Beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren hebben de uitscheiding van tadalafil in moedermelk aangetoond. Een risico voor het zogende kind kan niet worden uitgesloten. Pultadev dient niet gebruikt te worden tijdens de periode van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Bij honden werden effecten waargenomen die zouden kunnen wijzen op stoornis van de vruchtbaarheid. Twee achtereenvolgende klinische onderzoeken suggereren dat dit effect onwaarschijnlijk is bij mensen, hoewel bij sommige mannen een afname van de spermaconcentratie werd gezien (zie rubriek 5.1 en 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Pultadev heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Ofschoon het aantal meldingen van duizeligheid in de placebo-arm en in de tadalafil-arm in het klinisch onderzoek gelijk was, dienen patiënten zich ervan bewust te zijn hoe ze op Pultadev reageren voordat zij gaan autorijden of machines gaan bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gerapporteerde bijwerkingen die voorkomen bij $\geq 10\%$ van de patiënten in de tadalafil 40 mg-behandelingsarm, waren hoofdpijn, misselijkheid, rugpijn, dyspepsie, blozen, myalgie, nasofarinitis en pijn in de extremiteiten. De gerapporteerde bijwerkingen waren voorbijgaand en in het algemeen licht tot matig. Er zijn beperkte gegevens over bijwerkingen bij patiënten van 75 jaar en ouder.

In de belangrijke placebogecontroleerde studie met tadalafil voor de behandeling van PAH, werden in totaal 323 patiënten behandeld met tadalafil in doseringen variërend van 2,5 mg tot 40 mg eenmaal daags en 82 patiënten werden behandeld met placebo. De duur van de behandeling was 16 weken. De totale frequentie van staking wegens bijwerkingen was laag (tadalafil 11%, placebo 16%). Driehonderdzevenenvijftig (357) patiënten die deze belangrijke studie hebben afgemaakt zijn begonnen met een langetermijn extensiestudie. Onderzochte doses waren 20 mg en 40 mg eenmaal daags.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De tabel hieronder geeft de bijwerkingen weer die gerapporteerd zijn tijdens het placebogecontroleerd klinisch onderzoek bij patiënten met PAH behandeld met tadalafil. In de tabel zijn ook enkele bijwerkingen opgenomen die zijn gerapporteerd in klinische onderzoeken en/of na het op de markt komen van tadalafil voor de behandeling van erectiestoornissen bij mannen. Deze gebeurtenissen zijn ofwel ingedeeld met een frequentie “Niet bekend” omdat de frequentie bij PAH-patiënten niet bepaald kan worden uit de beschikbare gegevens, ofwel ingedeeld met een frequentie gebaseerd op de klinische onderzoeksgegevens van de belangrijkste placebogecontroleerde studie van tadalafil.

Frequentieberekening: Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/ Orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend ¹
Immuunsysteem- aandoeningen		Overgevoelig- heidsreacties ⁵			Angio-oedeem

Systeem/ Orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend ¹
Zenuwstelsel- aandoeningen	Hoofdpijn ⁶	Syncope, Migraine ⁵	Toevallen ⁵ , Vorbijgaande amnesie ⁵		Beroerte ² (waaronder bloedingen)
Oogaandoeningen		Wazig zien			Niet-arterieel anterior ischemische oogzenuwlijden (NAION), Retinale bloedvatafsluiting, Gezichtsveld- defect, Centrale sereuze chorioretinopathie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			Tinnitus		Plotseling gehoorverlies
Hartaandoeningen		Palpaties ^{2,5}	Plotselinge hartdood ^{2,5} , Tachycardie ^{2,5}		Instabiele angina pectoris, Ventriculaire aritmie, Myocardinfarct ²
Bloedvat- aandoeningen	Blozen	Hypotensie	Hypertensie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en medastinum- aandoeningen	Nasofaryngiti s (waaronder neuscongestie , sinuscongesti e en rhinitis)	Epistaxis			
Maagdarmsstelsel- aandoeningen	Misselijkheid, Dyspepsie (waaronder buikpijn/ onaangenaam gevoel in de buik) ³	Braken, Gastro- oesofageale reflux			
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Huiduitslag	Urticaria ⁵ , Hyperhidrose (transpireren) ⁵		Stevens- Johnsonsyndroom, Exfoliatieve dermatitis
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen	Myalgie, Rugpijn, Pijn in de extremiteten (waaronder onaangenaam gevoel in de ledematen)				
Nier- en urineweg- aandoeningen			Hematurie		
Voortplantingsstelsel - en borstaandoeningen		Toegenomen uterusbloeding ⁴	Priapisme ⁵ Bloeding van de penis, Hemospermie		Langdurige erecties
Algemene aandoeningen en		Gezichtsoedeem, Pijn op de borst ²			

Systeem/ Orgaanklassen	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend ¹
toedieningsplaats- stoornissen					

¹ Gebeurtenissen niet gerapporteerd in registratieonderzoeken en die niet geschat kunnen worden met behulp van de beschikbare gegevens. De bijwerkingen in deze tabel zijn gebaseerd op gegevens over het gebruik van tadalafil bij de behandeling van erectiestoornissen.

² De meeste patiënten bij wie deze gebeurtenissen zijn gerapporteerd hadden van tevoren bestaande cardiovasculaire risicofactoren.

³ Actuele MedDRA termen die zijn opgenomen zijn onaangenaam gevoel in de buik, buikpijn, lage buikpijn, hoge buikpijn en onaangenaam gevoel in de maag.

⁴ Klinische niet-MedDRA term om meldingen weer te geven van abnormale/excessieve menstruele bloedingen zoals menorrhagie, metrorragie, menometrorragie of vaginale hemorragie.

⁵ De bijwerkingen zijn in de tabel opgenomen gebaseerd op gegevens over het gebruik van tadalafil bij de behandeling van erectiestoornissen na het op de markt komen of uit klinisch onderzoek daaraan voorafgaand; bovendien zijn de geschatte frequenties gebaseerd op slechts 1 of 2 patiënten die de bijwerkingen ondervonden in de belangrijkste placebogecontroleerde studie van tadalafil.

⁶ Hoofdpijn was de meest gerapporteerde bijwerking. Hoofdpijn kan aan het begin van de behandeling voorkomen en neemt in de loop van de tijd af, zelfs als de behandeling wordt voortgezet.

Pediatrische patiënten

In totaal werden 51 pediatrische patiënten met een leeftijd van 2,5 tot 17 jaar met PAH behandeld met tadalafil in klinische onderzoeken (H6D-MC-LVHV, H6D-MC-LVIG). In totaal werden 391 pediatrische patiënten met PAH, van pasgeboren tot < 18 jaar, behandeld met tadalafil in een observationeel postmarketingonderzoek (H6D-JE-TD01). Na toediening van tadalafil waren de frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij kinderen en adolescenten vergelijkbaar met die bij volwassenen. Vanwege de verschillen in onderzoeksopzet, steekproefomvang, geslacht, leeftijdsbereik en doseringen, worden de veiligheidsbevindingen van deze onderzoeken hieronder afzonderlijk beschreven.

Placebo-gecontroleerd klinisch onderzoek bij pediatrische patiënten (H6D-MC-LVHV)

In een gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek bij 35 patiënten met een leeftijd van 6,2 tot 17,9 jaar (gemiddelde leeftijd van 14,2 jaar) met PAH, werden gedurende 24 weken in totaal 17 patiënten eenmaal daags behandeld met tadalafil 20 mg (cohort met middelzwaar gewicht, ≥ 25 kg tot < 40 kg) of 40 mg (cohort met zwaar gewicht, ≥ 40 kg) en 18 patiënten werden behandeld met placebo. De meest voorkomende bijwerkingen, die voorkomen bij ≥ 2 patiënten die met tadalafil werden behandeld, waren hoofdpijn (29,4%), infectie van de bovenste luchtwegen en griep (beide 17,6%), en artralgie en epistaxis (beide 11,8%). Er werden geen sterfgevallen of ernstige bijwerkingen gemeld. Van de 35 pediatrische patiënten die werden behandeld in het kortetermijn placebo-gecontroleerd onderzoek, gingen 32 over in de 24 maanden durende langetermijn open-label extensiestudie en 26 patiënten hebben de follow-up afgerond. Er werden geen nieuwe veiligheidssignalen waargenomen.

Ongecontroleerd farmacokinetisch onderzoek bij pediatriche patiënten (H6D-MC-LVIG)

In een pediatrich oplopend doseerschema onderzoek met meerdere stappen, kregen 19 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 10,9 jaar [spreiding 2,5 - 17 jaar] eenmaal daags tadalafil, voor een open-label behandelingsduur van 10 weken (termijn 1) en voor nog eens 24 maanden in een extensiestudie (termijn 2). Ernstige bijwerkingen werden gemeld bij 8 patiënten (42,1%). Dit waren pulmonale hypertensie (21,0%), virale infectie (10,5%), en hartfalen, gastritis, pyrexie, diabetes mellitus type 1, koortsstuipen, presyncope, convulsies en ovariumcyste (beide 5,3%). Bij geen enkele patiënt werd de behandeling stopgezet vanwege bijwerkingen. Bijwerkingen die tijdens de behandeling optraden, werden gemeld bij 18 patiënten (94,7%) en de meest voorkomende bijwerkingen die tijdens de behandeling optraden (komen voor bij ≥ 5 patiënten), waren hoofdpijn, pyrexie, virale infectie van de bovenste luchtwegen en braken. Er werden twee sterfgevallen gemeld.

Postmarketingonderzoek bij pediatriche patiënten (H6D-JE-TD01)

Veiligheidsgegevens werden verzameld tijdens een observationeel postmarketingonderzoek met 391 pediatrische patiënten met PAH (maximale observatietermijn van 2 jaar) in Japan. De gemiddelde leeftijd van de patiënten in het onderzoek was $5,7 \pm 5,3$ jaar, waaronder 79 patiënten met een leeftijd van < 1 jaar, 41 met een leeftijd van 1 tot < 2 jaar, 122 met een leeftijd van 2 tot 6 jaar, 110 met een leeftijd van 7 tot 14 jaar en 39 met een leeftijd van 15 tot 17 jaar. Bijwerkingen werden gemeld bij 123 patiënten (31,5%). De incidentie van bijwerkingen (≥ 5 patiënten) waren pulmonale hypertensie (3,6%), hoofdpijn (2,8%), hartfalen en verminderd aantal bloedplaatjes (beide 2,0%), epistaxis en infectie van de bovenste luchtwegen (beide 1,8%) bronchitis, diarree en abnormale leverfunctie (beide 1,5%), en gastro-enteritis, gastroenteropathie met eiwitverlies en verhoogde aspartaataminotransferase (beide 1,3%). De incidentie van ernstige bijwerkingen was 12,0% (≥ 3 patiënten), waaronder pulmonale hypertensie (3,6%), hartfalen (1,5%) en longontsteking (0,8%). Zestien sterfgevallen (4,1%) zijn gemeld, waarvan geen enkele gerelateerd was aan tadalafil.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Enkelvoudige doses tot 500 mg werden aan gezonde vrijwilligers gegeven, evenals meerdere dagelijkse doses tot 100 mg aan patiënten met erectiestoornissen. De bijwerkingen waren gelijk aan de bijwerkingen die werden gezien bij lagere doses.

In geval van overdosering dienen de gangbare ondersteunende maatregelen te worden genomen die vereist zijn. Hemodialyse levert een verwaarloosbare bijdrage aan de eliminatie van tadalafil.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Urologica, geneesmiddelen gebruikt bij erectiestoornissen, ATC-code: G04BE08.

Werkingsmechanisme

Tadalafil is een krachtige en selectieve remmer van PDE5, het enzym verantwoordelijk voor de afbraak van cyclisch guanosine monofosfaat (cGMP). Pulmonale arteriële hypertensie wordt geassocieerd met verminderde afgifte van stikstofmonoxide door het vasculair endotheel en de hieruit voortvloeiende reductie van cGMP-concentraties binnen de pulmonale vasculaire gladde spier. PDE5 is de overheersende fosfodiësterase in de pulmonale vaatvoorziening. Remming van PDE5 door tadalafil verhoogt de concentraties van cGMP, resulterend in ontspanning van de pulmonale vasculaire gladde spiercel en vaatverwijding van het pulmonale vaatbed.

Farmacodynamische effecten

In vitro-studies hebben laten zien dat tadalafil een selectieve remmer is van PDE5. PDE5 is een enzym dat wordt aangetroffen in het gladde spierweefsel van het corpus cavernosum, in het vasculaire en viscerale gladde spierweefsel, skeletspieren, bloedplaatjes, nier, long en cerebellum. Het effect van tadalafil is krachtiger voor PDE5 dan voor de andere fosfodiësterasen. Tadalafil is > 10.000 maal potenter voor PDE5 dan voor PDE1, PDE2, en PDE4, enzymen die worden aangetroffen in het hart, hersenen, bloedvaten, lever, en andere organen. Tadalafil is > 10.000 maal potenter voor PDE5 dan voor PDE3, een enzym dat wordt aangetroffen in het hart en de bloedvaten. Deze selectiviteit voor PDE5 boven die van PDE3 is belangrijk omdat PDE3 een enzym is dat betrokken is bij de contractiliteit van het hart. Bovendien is tadalafil ongeveer 700 maal potenter voor PDE5 dan voor PDE6, een enzym dat wordt aangetroffen in de retina en dat verantwoordelijk is voor de fototransductie. Tadalafil is ook > 10.000 maal potenter voor PDE5 dan voor PDE7 tot en met PDE10.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Pulmonale arteriële hypertensie bij volwassenen

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek werd uitgevoerd bij 405 patiënten met pulmonale arteriële hypertensie. Toegestane achtergrond therapie omvatte bosentan (stabiele onderhoudsdosis tot 125 mg tweemaal daags) en chronische anticoagulatie, digoxine, diuretica en zuurstof. Meer dan de helft (53,3%) van de patiënten in de studie ontvingen gelijktijdig bosentan therapie.

Patiënten werden gerandomiseerd in een van de vijf behandelingsgroepen (tadalafil 2,5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg of placebo). Patiënten waren minstens 12 jaar oud en hadden een diagnose van PAH die idiopathisch was, gerelateerd aan collageenziekte, gerelateerd aan gebruik van anorexigene middelen, gerelateerd aan humaan immunodeficiëntie virus (HIV) infectie, geassocieerd met een boezem/septum defect of geassocieerd met chirurgisch herstel van een duur van ten minste 1 jaar van een congenitale systemisch-naar-pulmonale shunt (bijvoorbeeld ventriculair septumdefect, niet gesloten ductus arteriosus). De gemiddelde leeftijd van alle patiënten was 54 jaar (variërend van 14 tot 90 jaar) en de meerderheid van de patiënten was van het Kaukasische ras (80,5%) en vrouw (78,3%). Pulmonale arteriële hypertensie (PAH) etiologieën waren overheersend idiopathische PAH (61,0%) en gerelateerd aan collageen vaatziekte (23,5%). De meerderheid van de patiënten had een WHO functionele klasse III (65,2%) of II (32,1%). De gemiddelde baseline 6-minuten loopafstand (6MWD) was 343,6 meter.

Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was de verandering van de baseline 6-minuten loopafstand (6MWD) in week 16. Alleen tadalafil 40 mg bereikte het in het protocol gedefinieerde niveau van significantie met een voor placebo aangepaste mediane toename van 6MWD van 26 meter ($p=0,0004$; 95%-BI: 9,5, 44,0; van tevoren gespecificeerde Hodges-Lehman-methode) (gemiddeld 33 meter, 95%-BI: 15,2, 50,3). De verbetering in loopafstand was duidelijk vanaf 8 weken behandeling. Significante verbetering ($p<0,01$) in de 6MWD werd aangetoond in week 12, toen de patiënten gevraagd werd het innemen van studiemedicatie uit te stellen teneinde de laagste concentratie werkzame stof te beschouwen. In het algemeen waren de resultaten in de subgroepen consistent naar leeftijd, geslacht, PAH-etilogie en baseline WHO functionele klasse en 6MWD. De voor placebo aangepaste mediane toename in 6MWD was 17 meter ($p=0,09$; 95%-BI: -7,1, 43,0; van te voeren gespecificeerde Hodges-Lehman-methode) (gemiddeld 23 meter, 95%-BI: -2,4, 47,8) bij die patiënten die tadalafil 40 mg kregen toegevoegd aan de hen tegelijkertijd toegediende bosentan ($n=39$) en was 39 meter ($p<0,01$, 95%-BI: 13,0, 66,0; van tevoren gespecificeerde Hodges-Lehman-methode) (gemiddeld 44 meter, 95%-BI: 19,7, 69,0) bij die patiënten die alleen 40 mg tadalafil kregen ($n=37$).

De verhouding patiënten met verbetering in WHO functionele klasse in week 16 was gelijk in de tadalafil 40 mg- en de placebogroep (23% versus 21%). De incidentie van klinische verslechtering in week 16 bij patiënten behandeld met tadalafil 40 mg (5%; 4 van de 79 patiënten) was minder dan bij placebo (16%; 13 van de 82 patiënten). Veranderingen in de Borg dyspneu score waren klein en niet significant bij zowel placebo als tadalafil 40 mg.

Daarnaast werden, vergeleken met placebo, verbeteringen waargenomen met tadalafil 40 mg in de volgende gebieden van kwaliteit van leven (SF36): fysiek functioneren, rolbeperking door fysiek probleem, lichamelijke pijn, algemene gezondheidsbeleving, vitaliteit en sociaal functioneren. Geen verbeteringen werden waargenomen in de volgende gebieden van kwaliteit van leven (SF36): emotionele en geestelijke gezondheid. In vergelijking met placebo werden verbeteringen waargenomen met tadalafil 40 mg in de VS en VK index-scores van EuroQol (EQ-5D), omvattende mobiliteit, zelfzorg, gebruikelijke activiteiten, pijn/ongemak, angst/depressie componenten en in de visuele analoge schaal (VAS).

Cardiopulmonale hemodynamica werd uitgevoerd bij 93 patiënten. Tadalafil 40 mg verhoogde het hartminuutvolume (0,6 l/min) en verminderde de pulmonale arteriële bloeddruk (-4,3 mmHg) en pulmonale vasculaire resistentie (-209 dyn.s/cm⁵) vergeleken met de uitgangswaarde ($p<0,05$). Echter, analyses achteraf toonden aan dat veranderingen van de uitgangswaarde in cardiopulmonale

hemodynamische parameters voor de tadalafil 40 mg behandelgroep niet significant verschilden vergeleken met placebo.

Langetermijnbehandeling

357 patiënten van de placebogecontroleerde studie zijn begonnen met een langetermijn extensie studie. Hiervan zijn 311 patiënten behandeld met tadalafil gedurende ten minste 6 maanden en 293 gedurende 1 jaar (mediane blootstelling 365 dagen: variërend van 2 dagen tot 415 dagen). Voor die patiënten voor wie er gegevens zijn is het overlevingspercentage na 1 jaar 96,4%. Bovendien blijkt de 6 minuten loopafstand en de WHO functionele klasse status stabiel te zijn bij diegenen die gedurende 1 jaar met tadalafil behandeld zijn.

Tadalafil 20 mg gaf na toediening bij gezonde individuen ten opzichte van placebo geen significant verschil in systolische en diastolische bloeddruk bij achteroverliggende houding (gemiddelde maximale afname van respectievelijk 1,6/ 0,8 mmHg), systolische en diastolische bloeddruk bij staande houding (gemiddelde maximale afname van respectievelijk 0,2/ 4,6 mmHg) en geen significante verandering in de hartslag.

In een studie waarbij het effect van tadalafil op het gezichtsvermogen werd onderzocht, werd geen verslechtering van kleurdiscriminatie (blauw/groen) gedetecteerd, gebruikmakend van de Farnsworth-Munsell 100 kleurschakeringstest. Deze bevinding is verenigbaar met de lage affiniteit van tadalafil voor PDE6 vergeleken met PDE5. In alle klinische onderzoeken zijn zeer zelden gevallen van veranderingen in kleurdiscriminatie gemeld (<0,1%).

Er zijn drie onderzoeken uitgevoerd bij mannen om het mogelijk effect op de spermatogenese te bepalen van 10 mg (een 6 maanden durende studie) en 20 mg tadalafil (een 6 en een 9 maanden durende studie) dagelijks toegediend. In twee van deze onderzoeken zijn afnamen waargenomen van het aantal spermatozoa en de spermaconcentratie bij behandeling met tadalafil waarbij klinische relevantie onwaarschijnlijk is. Deze effecten werden niet geassocieerd met andere veranderingen in parameters zoals motiliteit, morfologie en FSH.

Pediatrische patiënten

Pulmonale arteriële hypertensie bij kinderen

In totaal werden 35 pediatrische patiënten met een leeftijd van 6 tot < 18 jaar met PAH aanvullend behandeld in een onderzoek (H6D-MC-LVHV) van 2 termijnen (in aanvulling op de huidige endotheline-receptorantagonist van de patiënt) om de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek van tadalafil te beoordelen. In de dubbelblinde termijn van 6 maanden (termijn 1) kregen 17 patiënten tadalafil en 18 patiënten kregen placebo.

De dosering tadalafil werd toegediend op basis van het gewicht van de patiënt tijdens het screeningsbezoek. De meerderheid van de patiënten (25 [71,4%]) was ≥ 40 kg en kreeg 40 mg, en de overige patiënten (10 [28,6%]) wogen ≥ 25 kg tot < 40 kg en kregen 20 mg. Er waren 16 mannelijke en 19 vrouwelijke patiënten in dit onderzoek; de gemiddelde leeftijd voor de totale populatie was 14,2 jaar (variërend van 6,2 tot 17,9 jaar). Er waren geen patiënten met een leeftijd van < 6 jaar ingeschreven in het onderzoek. Oorzaken van pulmonale arteriële hypertensie waren overwegend IPAH (74,3%) en PAH geassocieerd met aanhoudende of terugkerende pulmonale hypertensie na herstel van een aangeboren systemische shunt die leidde tot een pulmonale shunt (25,7%). De meerderheid van de patiënten behoorde tot WHO functionele klasse II (80%).

Het primaire doel van termijn 1 was om de werkzaamheid van tadalafil te beoordelen in vergelijking met placebo bij het verbeteren van 6MWD (loopafstand in 6 minuten) vanaf baseline tot week 24, zoals beoordeeld bij patiënten ≥ 6 tot < 18 jaar die ontwikkelingsbekwaam waren om een 6-minuten loop (6MW)-test uit te voeren. Voor de primaire analyse (MMRM) was de LS gemiddelde (standaardfout: SE) verandering van baseline tot 24 weken in 6MWD 60 meter (SE: 20,4) voor tadalafil en 37 meter (SE: 20,8) voor placebo.

Daarnaast werd bij pediatrische patiënten met een leeftijd van ≥ 2 jaar tot < 18 jaar met PAH ook een blootstellingsrespons (ER, exposure-response) model gebruikt om de 6MWD te voorspellen. Dit was gebaseerd op de blootstelling van pediatrische patiënten na 20 of 40 mg dagelijkse doseringen die bepaald zijn met behulp van een populatiefarmacokinetisch model en een geaccepteerd ER-model voor volwassenen (H6D-MC-LVGY). Het model toonde gelijkenis van respons tussen de door het model voorspelde en de daadwerkelijk waargenomen 6MWD bij pediatrische patiënten met een leeftijd van 6 tot < 18 jaar in het onderzoek H6D-MC-LVHV.

Er waren geen bevestigde gevallen van klinische verslechtering in beide behandelingsgroepen tijdens termijn 1. Het percentage patiënten met verbetering in functionele WHO-klasse van baseline tot week 24 was 40% in deadalafilgroep vergeleken met 20% in de placebogroep. Daarnaast werd er ook een positieve trend van potentiële werkzaamheid waargenomen in deadalafil groep in vergelijking met de placebogroep in metingen, zoals NT-Pro-BNP (behandelingsverschil: -127,4; 95%-BI; -247,05 tot -7,80), echocardiografische parameters (TAPSE: behandelingsverschil 0,43; 95%-BI; 0,14 tot 0,71; linkerventrikel EI-systolisch: behandelingsverschil -0,40; 95%-BI; -0,87 tot 0,07; linkerventrikel EI-diastolisch: behandelingsverschil -0,17; 95%-BI; -0,43 tot 0,09; 2 patiënten met gemelde pericardiale effusie uit de placebogroep en geen uit deadalafil groep), en CGI-I (verbeterd inadalafil 64,3%, placebo 46,7%).

Langetermijn extensiegegevens

In totaal gingen 32 patiënten uit het placebo-gecontroleerde onderzoek (H6D-MC-LVHV) de open-label extensietermijn van 2 jaar in (termijn 2), waarbij alle patiëntenadalafil kregen in de juiste gewichtscohort-gerelateerde dosering. Het primaire doel van termijn 2 was om de veiligheid vanadalafil op langetermijn te beoordelen.

In totaal hebben 26 patiënten de follow-up voltooid. Er zijn geen nieuwe veiligheidsmeldingen waargenomen gedurende deze periode. Vijf patiënten ervoeren klinische verslechtering; 1 had nieuwe syncope, 2 hadden een verhoging van de endotheel-receptorantagonist dosering, 1 had een toevoeging van nieuwe gelijktijdige therapie specifiek voor PAH en 1 was opgenomen in het ziekenhuis vanwege PAH-progressie. WHO-functionele klasse werd gehandhaafd of verbeterd bij de meeste patiënten aan het einde van termijn 2.

Farmacodynamische effecten bij kinderen met een leeftijd van < 6 jaar

Vanwege beperkte beschikbaarheid van farmacodynamische uitkomsten en het ontbreken van een geschikt en goedgekeurd klinisch eindpunt bij kinderen jonger dan 6 jaar wordt de werkzaamheid in deze populatie geëxtrapoleerd op basis van vergelijking van de blootstelling met die van de doseringen zoals die effectief zijn bij volwassenen.

De dosering en werkzaamheid vanadalafil zijn niet vastgesteld voor kinderen jonger dan 2 jaar.

Duchenne spierdystrofie

Er is één onderzoek uitgevoerd bij patiënten met Duchenne spierdystrofie (DMD), waarin geen bewijs van werkzaamheid werd aangetoond. Het gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, parallelle, 3-armig onderzoek vanadalafil werd uitgevoerd bij 331 jongens met een leeftijd van 7 – 14 jaar met DMD, die tegelijkertijd behandeld werden met corticosteroïden. Het onderzoek behelsde een 48 weken durende dubbelblind periode waarin patiënten werden gerandomiseerd op dagelijksadalafil 0,3 mg/kg,adalafil 0,6 mg/kg of placebo. Aadalafil vertraagde niet de afname in loopafstand, zoals gemeten door het primaire 6 minuten loopafstand (6MWD) eindpunt: de least squares (LS) gemiddelde verandering in 6MWD in week 48 was -51,0 m in de placebogroep, vergeleken met -64,7 m in deadalafil 0,3 mg/kg-groep ($p = 0,307$) en -59,1 m in deadalafil 0,6 mg/kg-groep ($p = 0,538$). Bovendien was er geen bewijs van werkzaamheid in een van de secundaire analyses die in dit onderzoek zijn uitgevoerd. De overall veiligheidsresultaten uit dit onderzoek waren in het algemeen consistent met het bekende veiligheidsprofiel vanadalafil en met de bijwerkingen (AE's) zoals verwacht bij pediatrische DMD-patiënten die corticosteroïden krijgen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Tadalafil wordt gemakkelijk opgenomen na orale toediening en de gemiddelde maximale waargenomen plasmaconcentratie ($C_{\max}$) wordt bereikt na een mediane tijd van 4 uur na toediening. De absolute biologische beschikbaarheid van tadalafil na orale toediening is niet bepaald.

De snelheid en mate van absorptie van tadalafil filmomhulde tabletten worden niet door voedsel beïnvloed, dus de Pultadev-tabletten kunnen met en zonder voedsel worden ingenomen. Het tijdstip van inname ('s morgens versus 's avonds na een enkelvoudige toediening van 10 mg) heeft geen klinisch relevante effecten op de snelheid en mate van absorptie. Voor kinderen werd tadalafil gedoseerd in klinische onderzoeken en postmarketingonderzoeken, waarbij er geen rekening is gehouden met voedsel zonder veiligheidsoverwegingen.

Distributie

Het gemiddelde distributievolume is ongeveer 77 l bij steady state, hetgeen verdeling over de weefsels aangeeft. Bij therapeutische concentraties wordt 94% van tadalafil gebonden aan eiwitten. De eiwitbinding wordt niet beïnvloed door een verminderde nierfunctie.

Minder dan 0,0005% van de toegediende dosis wordt aangetroffen in het ejaculaat van gezonde individuen.

Biotransformatie

Tadalafil wordt voornamelijk door het cytochroom P450 (CYP) 3A4 isovorm gemetaboliseerd. De belangrijkste circulerende metaboliet is methylcathechol glucuronide. Deze metaboliet is ten minste 13.000 maal minder krachtig voor PDE5 dan tadalafil. Het is daarom niet te verwachten dat het klinisch actief is bij de waargenomen concentraties van de metaboliet.

Eliminatie

De gemiddelde orale klaring van tadalafil is 3,4 l/uur bij steady state en de gemiddelde eindhalfwaardetijd is 16 uur bij gezonde vrijwilligers. Tadalafil wordt voornamelijk uitgescheiden als inactieve metabolieten, voornamelijk via de faeces (gemiddeld 61% van de dosis) en in mindere mate via de urine (gemiddeld 36% van de dosis).

Lineariteit/non-lineariteit

De blootstelling aan tadalafil (AUC) nam bij gezonde individuen over een doseringsbereik van 2,5 tot 20 mg proportioneel toe met de dosis. Tussen 20 en 40 mg is een toename in blootstelling waargenomen die minder dan proportioneel is. Gedurende dosering van tadalafil 20 mg en 40 mg eenmaal daags, zijn steady state plasmaconcentraties bereikt binnen 5 dagen en de blootstelling is ongeveer 1,5 maal die van na een enkelvoudige dosis.

Populatiefarmacokinetiek

Bij patiënten met pulmonale hypertensie die niet gelijktijdig bosentan kregen, was de gemiddelde blootstelling aan tadalafil bij steady state na 40 mg 26% hoger vergeleken met die van gezonde vrijwilligers. Er waren geen klinisch relevante verschillen in $C_{\max}$ vergeleken met gezonde vrijwilligers. De resultaten duiden op een lagere klaring van tadalafil bij patiënten met pulmonale hypertensie vergeleken met gezonde vrijwilligers.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Gezonde oudere individuen (65 jaar en ouder) hadden een verminderde klaring van tadalafil, resulterend in een 25% hogere blootstelling (AUC) ten opzichte van gezonde individuen met een

leeftijd van 19 tot 45 jaar na een dosis van 10 mg. Dit leeftijdseffect is niet klinisch significant en rechtvaardigt geen dosisaanpassing.

Nierfunctiestoornis

Bij klinisch-farmacologische studies waarbij een enkelvoudige dosis tadalafil (5 mg tot 20 mg) werd gebruikt, verdubbelde de blootstelling (AUC) aan tadalafil bij benadering, bij individuen met een milde (creatineklaring 51 tot 80 ml/min) of matige (creatineklaring 31 tot 50 ml/min) nierfunctiestoornis en bij personen met eindstadium nierfalen, die hemodialyse ondergingen. Bij patiënten die hemodialyse ondergaan, was de $C_{\max}$ 41% hoger dan die waargenomen bij gezonde individuen. Hemodialyse leverde een verwaarloosbare bijdrage aan de eliminatie van tadalafil.

Vanwege een toegenomen blootstelling aan tadalafil (AUC), beperkte klinische ervaring en het gebrek aan de mogelijkheid de klaring door dialyse te beïnvloeden, wordt tadalafil niet aanbevolen voor patiënten met ernstige nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornis

De blootstelling (AUC) aan tadalafil bij individuen met een milde of matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh Class A en B) is vergelijkbaar met de blootstelling bij gezonde individuen, wanneer een dosis van 10 mg wordt toegediend. Indien tadalafil wordt voorgeschreven moet een zorgvuldige individuele evaluatie van het voordeel en het risico worden uitgevoerd door de voorschrijvend arts. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de toediening van doseringen hoger dan 10 mg tadalafil bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Patiënten met ernstige levercirrose (Child-Pugh klasse C) zijn niet onderzocht en daarom wordt toediening van tadalafil aan deze patiënten niet aanbevolen.

Patiënten met diabetes

De blootstelling (AUC) aan tadalafil bij patiënten met diabetes was gemiddeld 19% lager dan de AUC-waarde bij gezonde individuen na een dosis van 10 mg. Dit verschil in blootstelling rechtvaardigt geen dosisaanpassingen.

Ras

Farmacokinetische onderzoeken omvatten individuen en patiënten van verschillende etnische groepen en er zijn geen kenmerkende verschillen in blootstelling aan tadalafil geïdentificeerd. Een dosisaanpassing is niet gerechtvaardigd.

Geslacht

Bij gezonde vrouwelijke en mannelijke individuen zijn na enkelvoudige en meervoudige doses van tadalafil geen klinisch relevante verschillen in blootstelling waargenomen. Een dosisaanpassing is niet gerechtvaardigd.

Pediatrische patiënten

Op basis van gegevens van 36 pediatrische patiënten met een leeftijd van 2 tot < 18 jaar met PAH had het lichaamsgewicht geen invloed op de klaring van tadalafil; de AUC-waarden bij alle pediatrische gewichtsgroepen zijn vergelijkbaar met die bij volwassen patiënten bij dezelfde dosering. Lichaamsgewicht bleek te voorspellen wat de piekblootstelling bij kinderen was; vanwege dit gewichtseffect is de dosering 20 mg per dag voor pediatrische patiënten ≥ 2 jaar en met een gewicht van < 40 kg, en zal de $C_{\max}$ naar verwachting vergelijkbaar zijn met die van pediatriche patiënten ≥ 40 kg die 40 mg per dag innemen. De $T_{\max}$ van de tabletformulering werd geschat op ongeveer 4 uur en was onafhankelijk van het lichaamsgewicht. De halfwaardetijd van tadalafil werd geschat op 13,6 tot 24,2 uur voor een bereik van 10 tot 80 kg in lichaamsgewicht en vertoonde geen klinisch relevante verschillen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Er was geen bewijs voor teratogeniteit, embryotoxiciteit of foetotoxiciteit bij ratten of muizen die tot 1.000 mg/kg/dag tadalafil kregen. Bij een prenatale en postnatale ontwikkelingsstudie bij ratten bedroeg de dosis waarbij geen effect werd waargenomen 30 mg/kg/dag. Bij de zwangere rat was de AUC voor berekende vrije werkzame stof bij deze dosis ongeveer 18 maal de menselijke AUC bij een dosis van 20 mg.

Er werd geen verslechtering van de fertiliteit van mannetjes en vrouwtjes ratten waargenomen. Bij honden die dagelijks tadalafil kregen gedurende 6 tot 12 maanden met doses van 25 mg/kg/dag (en resulterend in ten minste een driemaal hogere blootstelling [spreiding 3,7 – 18,6] dan gezien wordt bij mensen met een enkele dosis van 20 mg) en daarboven, werd regressie van het seminifereus tubulair epitheel geconstateerd hetgeen resulteerde in een afname van de spermatogenese bij enkele honden. Zie ook rubriek 5.1.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

lactosemonohydraat
croscarmellosematrium
hydroxypropylcellulose
natriumlaurylsulfaat
microkristallijne cellulose
magnesiumstearaat

Filmomhulling

lactosemonohydraat
hypromellose 2910
titaniumdioxide (E171)
geel ijzeroxide (E172)
triacetine
talk

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/Aluminium-blisterverpakking met 28, 56 of 120 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Devatis GmbH
Spitalstr. 22
79539 Lörrach
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 133075

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 augustus 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST